

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
26. Juni 2003 (26.06.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/051874 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation: **C07D 453/02**,  
A61K 31/435, A61P 25/28

GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP02/13835**

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,  
SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
6. Dezember 2002 (06.12.2002)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:  
101 62 375.5 19. Dezember 2001 (19.12.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]**; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LUITHLE, Joachim** [DE/DE]; Kästanienallee 29 a, 42489 Wülfrath (DE). **BÖSS, Frank-Gerhard** [DE/DE]; Auf dem Scheidt 29 f, 42115 Wuppertal (DE). **ERB, Christina** [DE/DE]; Emmastr. 22, 40227 Düsseldorf (DE). **FLEßNER, Timo** [DE/DE]; Egenstr. 64, 42113 Wuppertal (DE). **HENDRIX, Martin** [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). **VAN KAMPEN, Marja** [DE/DE]; Ahnenweg 2, 40219 Düsseldorf (DE). **METHFESSEL, Christoph** [DE/DE]; Kirchhofstr. 94, 42327 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Erklärung gemäß Regel 4.17:**

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**WO 03/051874 A1**

(54) **Title:** BICYCLIC N-ARYLAMIDES

(54) **Bezeichnung:** BICYCLISCHE N-ARYLAMIDE

(57) **Abstract:** The invention relates to novel bicyclic N-arylamides, to a method for the production thereof, and to the use of the same for producing pharmaceuticals for the treatment and/or prophylaxis of diseases and for improving perception, power of concentration, learning capacity and/or memory retention.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft neue bicyclische N-Arylamide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

Bicyclische N-Arylamide

Die Erfindung betrifft neue bicyclische N-Arylamide, Verfahren zu ihrer Herstellung  
5 sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder  
Prophylaxe von Krankheiten und zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzen-  
trationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

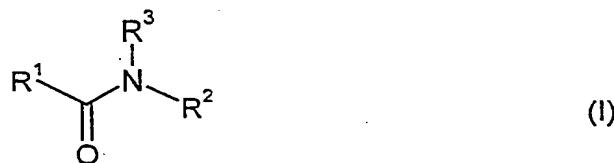
Nikotinische Acetylcholin-Rezeptoren (nAChR) bilden eine große Familie von  
10 Ionenkanälen, die durch den körpereigenen Botenstoff Acetylcholin aktiviert werden  
(Galzi and Changeux, *Neuropharmacol.* 1995, 34, 563-582). Ein funktioneller  
nAChR besteht aus fünf Untereinheiten, die unterschiedlich (bestimmte  
Kombinationen von  $\alpha$ 1-9 und  $\beta$ 1-4,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ -Untereinheiten) oder identisch ( $\alpha$ 7-9) sein  
können. Dies führt zur Bildung einer Vielfalt von Subtypen, die eine unterschiedliche  
15 Verteilung in der Muskulatur, dem Nervensystem und anderen Organen zeigen  
(McGehee and Role, *Annu. Rev. Physiol.*, 1995, 57, 521-546). Aktivierung von  
nAChR führt zum Einstrom von Kationen in die Zelle und zur Stimulation von  
Nerven- oder Muskelzellen. Selektive Aktivierung einzelner nAChR-Subtypen  
20 beschränkt diese Stimulation auf die Zelltypen, die den entsprechenden Subtyp  
besitzen und kann so unerwünschte Nebeneffekte wie z.B. die Stimulierung von  
nAChR in der Muskulatur vermeiden. Klinische Experimente mit Nikotin und  
Experimente in verschiedenen Tiermodellen weisen auf eine Rolle von zentralen  
nikotinischen Acetylcholin-Rezeptoren bei Lern- und Gedächtnisvorgängen hin (z.B.  
25 Rezvani and Levin, *Biol. Psychiatry* 2001, 49, 258-267). Nikotinische Acetyl-  
cholinrezeptoren des alpha7-Subtyps ( $\alpha$ 7-nAChR) haben eine besonders hohe  
Konzentration in für Lernen und Gedächtnis wichtigen Hirnregionen, wie dem  
Hippocampus und dem cerebralen Cortex (Séguéla et al., *J. Neurosci.* 1993, 13,  
30 596-604). Der  $\alpha$ 7-nAChR besitzt eine besonders hohe Durchlässigkeit für Calcium-  
Ionen, erhöht glutamaterge Neurotransmission, beeinflusst das Wachstum von  
Neuriten und moduliert auf diese Weise die neuronale Plastizität (Broide and Leslie,  
*Mol. Neurobiol.* 1999, 20, 1-16).

- 2 -

Bestimmte Chinuclidincarbonsäureanilide sind als Antiarrhythmika und Lokalanästhetika beschrieben (vgl. beispielsweise FR 1.566.045, GB 1 578 421 und Oppenheimer et al. *Life Sci.* 1991, 48, 977-985).

5 Die WO 01/60821 offenbart Biarylcarbonsäureamide mit Affinität zum  $\alpha$ 7-nAChR zur Behandlung von Lern- und Wahrnehmungsstörungen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



10

in welcher

$\text{R}^1$  für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht, worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,

15

worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,

und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-Alkyl substituiert ist,

20

$\text{R}^2$  für 8- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Naphthyl oder Azulenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-Alkyl, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-Alkoxy, ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-Alkylthio substituiert sind,

25

und

$\text{R}^3$  für Wasserstoff oder ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ )-Alkyl steht.

- 3 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweiligen Mischungen. Diese 5 Mischungen der Enantiomere und Diastereomere lassen sich in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

10

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der Verbindungen mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ehtansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

20

Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

25

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit

Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

5 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten im Allgemeinen die folgende Bedeutung:

10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Iso-  
10 propoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy.

15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)- und (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

20 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylthiorest mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

25 Der 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen ist vorzugsweise und beispielhaft: 1-Aza-bicyclo[3.2.1]octyl (Isotropan), 1-Aza-bicyclo[3.3.1]nonyl (Isogranatan), 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octyl (Chinuclidin).

30 Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

- 5 -

8- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, bicyclischen Rest mit 8 bis 10, vorzugsweise 9 bis 10 Ringatomen und bis zu 5, vorzugsweise bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Beispielsweise und vorzugsweise seien genannt: Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15

$R^1$  für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]octyl steht,

und  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

$R^1$  für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

25

und  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

30

in welcher

- 6 -

15       $R^2$     für 9- bis 10-gliedriges Heteroaryl oder Naphthyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylthio substituiert sind,

20

und  $R^1$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

25

in welcher

30       $R^2$     für Indolyl, Benzoimidazolyl, Benzotriazolyl, Benzothiophenyl, Benzfuranyl, Chinoliny, Isochinolyl, Benzopyrazinyl, Benzopyrimidinyl, Benzopyridazinyl oder Naphthyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylthio substituiert sind,

35      und  $R^1$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben.

40

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

45      in welcher

50

55       $R^2$     für Benzotriazolyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Benzopyrazinyl oder Naphthyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylthio substituiert sind,

60

und  $R^1$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

5

$R^3$  für Wasserstoff oder Methyl steht,

und  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

$R^3$  für Wasserstoff steht,

15

und  $R^1$  und  $R^2$  die oben angegebene Bedeutung haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

20

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

25

$R^1$  für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

$R^2$  für Benzotriazolyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Benzopyrazinyl oder Naphthyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkyl, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkoxy, ( $C_1$ - $C_4$ )-Alkylthio substituiert sind,

30

und

$R^3$  für Wasserstoff steht.

5 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

10  $R^1\text{-CO-X}$  (II)

in welcher  $R^1$  die oben genannte Bedeutung hat, und

$X$  für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe steht,

15 mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),

$\text{HNR}^1\text{R}^2$  (III)

20 in welcher

$R^2$  und  $R^3$  die oben genannte Bedeutung haben,

25 in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt.

Wenn  $X$  eine Abgangsgruppe ist, sind Chloro, Mesyloxy und Isobutyloxycarbonyloxy, besonders Chloro bevorzugt.

30 Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Di-

chlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Chloroform.

Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylamino-isopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid) oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Propanphosphonsäureanhydrid, oder Isobutylchloroformat, oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat, oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyl-uroniumtetrafluoro-borat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-methyl-uroniumhexafluorophosphat (HATU) oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluoro-phosphat (BOP), oder Mischungen aus diesen.

Gegebenenfalls kann es vorteilhaft sein, diese Kondensationsmittel in Gegenwart eines Hilfsnucleophils wie z.B. 1-Hydroxybenztriazol (HOEt) zu verwenden.

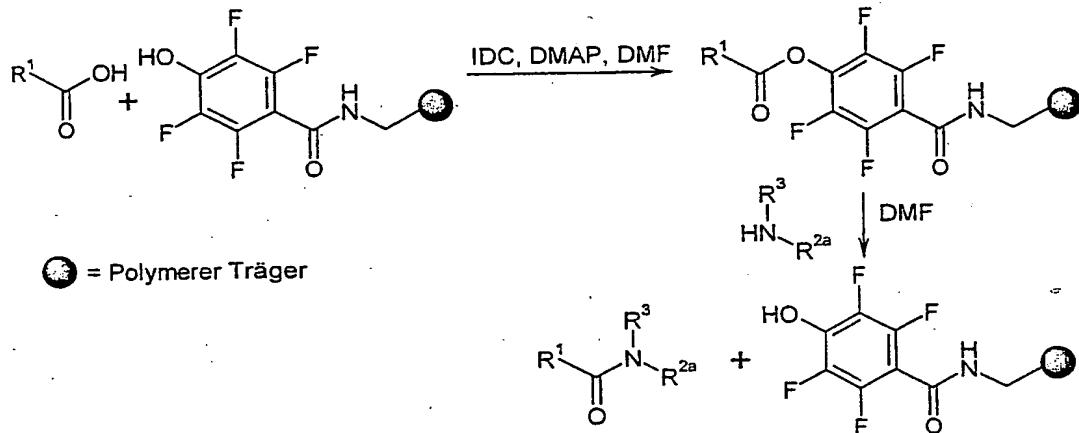
Basen sind beispielsweise Alkalicarbonate, wie z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4- Dimethylaminopyridin oder Diisopropyl-ethylamin.

- 10 -

Besonders bevorzugt ist die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenztriazol (HOBr) in Dimethylformamid.

5 Besonders bevorzugt ist die Kombination von N,N'-Diisopropylcarbodiimid (IDC) und Pentafluorophenol in DCM oder DMF. Der Einsatz von an Harz gebundenem Tetrafluorophenol und N,N'-Diisopropylcarbodiimid (IDC) ist ebenfalls besonders bevorzugt (Syntheseschema 1). Die Herstellung des an Harz gebundenen Tetrafluorophenols und dessen Einsatz erfolgt vorzugsweise gemäß Salvino et al. *J. Comb. Chem.* 2000, 6, 691-697.

10 **Syntheseschema 1:**

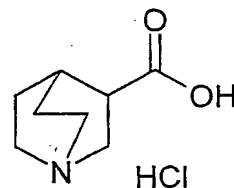


15 Vorzugsweise wird das erfindungsgemäße Verfahren in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 50°C bei Normaldruck durchgeführt.

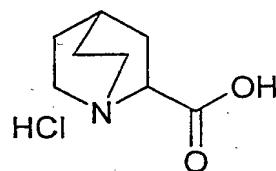
20 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (vgl. z.B. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Katritzki et al., Hrsg.; Elsevier, 1996).

So können beispielsweise Verbindungen der Formel (II) gemäß literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

- 11 -



3-Chinuklidincarbonsäure Hydrochlorid: Orlek et al. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2726.



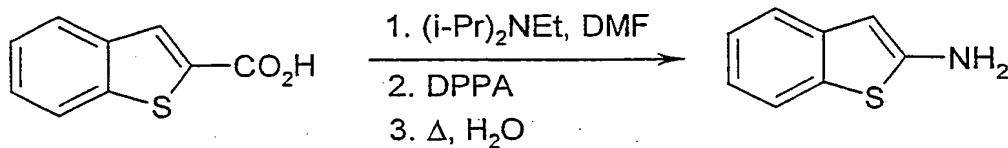
2-Chinuklidincarbonsäure Hydrochlorid: Gassmann and Fox, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 480.

5 Verbindungen der Formel (III) sind aus den entsprechenden Carbonsäuren durch dem Fachmann bekannte Reaktionen zugänglich. So lassen sich Aniline durch z. B. Curtius- oder Hoffmann-Abbau aus Carbonsäuren oder deren Derivaten herstellen (vgl. z.B. „Organikum“, Wiley-VCH; 1999). Besonders geeignet ist der Einsatz von Diphenylphosphorazidat (DPPA) zur Generierung des als Zwischenstufe auftretenden Isocyanates, welches anschließend mit Wasser zur Zielverbindung reagiert. (T. Shioiri and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 1974, 22, 859; Shioiri et al. *J. Am. Chem. Soc* 1972, 94, 6203).

10

### Syntheseschema 2:

15



- 12 -

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und/oder Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

5 Sie zeichnen sich als Liganden, insbesondere Agonisten am  $\alpha$ 7-nAChR aus.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention von kognitiven Störungen, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden. Wegen ihrer selektiven Wirkung als  $\alpha$ 7-nAChR Agonisten eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung, oder Gedächtnisleistung insbesondere nach kognitiven Störungen, wie sie beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment“, 10 Altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, Altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia“), post-traumatisches Schädel Hirn Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, 15 Alzheimersche Krankheit, Vaskuläre Demenz, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz, Schizophrenie, Schizophrenie mit Demenz oder Korsakoff-Psychose. 20 25

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden zur Prophylaxe und Behandlung von akuten und/oder

- 13 -

chronischen Schmerzen (für eine Klassifizierung siehe "Classification of Chronic Pain, Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms", 2. Aufl., Meskey und Begduk, Hrsg.; IASP-Press, Seattle, 1994), insbesondere zur Behandlung von Krebs-induzierten Schmerzen und chronischen neuropathischen Schmerzen, wie zum Beispiel, bei diabetischer Neuropathie, postherpetischer Neuralgie, peripheren Nervenbeschädigungen, zentralem Schmerz (beispielsweise als Folge von cerebraler Ischämie) und trigeminaler Neuralgie, und anderen chronischen Schmerzen, wie zum Beispiel Lumbago, Rückenschmerz (low back pain) oder rheumatischen Schmerzen. Daneben eignen sich diese Substanzen auch zur Therapie von primär akuten Schmerzen jeglicher Genese und von daraus resultierenden sekundären Schmerzzuständen, sowie zur Therapie chronifizierter, ehemals akuter Schmerzzustände.

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

15

**1. Bestimmung der Affinität von Testsubstanzen für  $\alpha$ 7-nAChR durch Inhibition von [ $^3$ H]Methyllycaconitine-Bindung an Rattenhirnmembranen**

20

Der [ $^3$ H]-Methyllycaconitine Bindungstest ist eine Modifikation der von Davies et al. (*Neuropharmacol.* 1999, 38, 679-690) beschriebenen Methode.

25

Rattenhirngewebe (Hippocampus oder Gesamthirn) wird in Homogenisierungspuffer (10 % w/v) (0.32 M Sucrose, 1 mM EDTA, 0.1 mM Phenylmethylsulfonyl fluorid (PMSF), 0,01 % (w/v)  $\text{NaN}_3$ , pH 7,4, 4 °C) bei 600 rpm in einem Glashomogenisator homogenisiert. Das Homogenat wird zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min) und der Überstand wird abgenommen. Das Pellet wird erneut suspendiert (20 % w/v) und zentrifugiert (1000 x g, 4°C, 10 min). Die beiden Überstände werden vereinigt und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min). Dieses Pellet wird als P2 Fraktion bezeichnet.

30

Das P2-Pellet wird zweimal mit Bindungspuffer gewaschen (50 mM Tris-HCl, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7.4) und zentrifugiert (15.000 x g, 4°C, 30 min).

5 Die P2 Membranen werden in Bindungspuffer resuspendiert und in einem Volumen von 250 µl (Membranproteinmenge 0,1 – 0,5 mg) für 2,5 h bei 21°C inkubiert in der Gegenwart von 1-5 nM [<sup>3</sup>H]-Methyllycaconitine, 0,1 % (w/v) BSA (bovines Serumalbumin) und verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz. Die unspezifische Bindung wird bestimmt durch Inkubation in der Gegenwart von 1 µM α-Bungarotoxin oder 100 µM nicotine oder 10 µM MLA (Methyllycaconitine).

10 Die Inkubation wird beendet durch Zugabe von 4 ml PBS (20 mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 5 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 150 mM NaCl, pH 7,4, 4°C) und Filtration durch Typ A/E glass fibre filters (Gelman Sciences), die vorher 3 h in 0,3 % (v/v) Polyethylenimine (PEI) eingelegt waren. Die Filter werden zweimal mit 4 ml PBS (4°C) gewaschen und die gebundene Radioaktivität durch Szintillationsmessung bestimmt. Alle Tests werden in Dreifachbestimmungen durchgeführt. Aus dem IC<sub>50</sub>-Wert der Verbindungen (Konzentration der Testsubstanz, bei der 50 % des am Rezeptor gebundenen Liganden verdrängt werden), der Dissoziationskonstante K<sub>D</sub> und der Konzentration L von 15 [<sup>3</sup>H]Methyllycaconitine wurde die Dissoziationskonstante der Testsubstanz K<sub>i</sub> bestimmt (K<sub>i</sub> = IC<sub>50</sub> / (1+L/K<sub>D</sub>)).

20 Anstelle von [<sup>3</sup>H]-Methyllycaconitine können auch andere α7-nAChR-selektive Radioliganden wie z.B. [<sup>125</sup>I]-α-Bungarotoxin oder unselektive nAChR-Radioliganden gemeinsam mit Inhibitoren anderer nAChR eingesetzt werden.

25 Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von kognitiven Störungen kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

## 2. Objekt-Wiedererkennungstest

Der Objekt-Wiedererkennungstest ist ein Gedächtnistest. Er misst die Fähigkeit von Ratten (und Mäusen), zwischen bekannten und unbekannten Objekten zu unterscheiden.

5

Der Test wird wie beschrieben durchgeführt (Blokland et al. *NeuroReport* 1998, 9, 4205-4208; Ennaceur, A., Delacour, J., *Behav. Brain Res.* 1988, 31, 47-59; Ennaceur, A., Meliani, K., *Psychopharmacology* 1992, 109, 321-330; Prickaerts, et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 337, 125-136).

10

In einem ersten Durchgang wird eine Ratte in einer ansonsten leeren größeren Beobachtungsarena mit zwei identischen Objekten konfrontiert. Die Ratte wird beide Objekte ausgiebig untersuchen, d.h. beschnüffeln und berühren. In einem zweiten Durchgang, nach einer Wartezeit von 24 Stunden, wird die Ratte erneut in die Beobachtungsarena gesetzt. Nun ist eines der bekannten Objekte durch ein neues, unbekanntes Objekt ersetzt. Wenn eine Ratte das bekannte Objekt wiedererkennt, wird sie vor allem das unbekannte Objekt untersuchen. Nach 24 Stunden hat eine Ratte jedoch normalerweise vergessen, welches Objekt sie bereits im ersten Durchgang untersucht hat, und wird daher beide Objekte gleichstark inspektieren. Die Gabe einer Substanz mit lern- und gedächtnisverbessernder Wirkung wird dazu führen, dass eine Ratte das bereits 24 Stunden vorher, im ersten Durchgang, gesehene Objekt als bekannt wiedererkennt. Sie wird das neue, unbekannte Objekt ausführlicher untersuchen als das bereits bekannte. Diese Gedächtnisleistung wird in einem Diskriminationsindex ausgedrückt. Ein Diskriminationsindex von Null bedeutet, dass die Ratte beide Objekte, das alte und das neue, gleichlang untersucht; d.h. sie hat das alte Objekt nicht wiedererkannt und reagiert auf beide Objekte als wären sie unbekannt und neu. Ein Diskriminationsindex größer Null bedeutet, dass die Ratte das neue Objekt länger inspiziert als das alte; d.h. die Ratte hat das alte Objekt wiedererkannt.

25

30

### 3. Sozialer Wiedererkennungstest:

Der Soziale Wiedererkennungstest ist ein Test zur Prüfung der lern- oder gedächtnisverbessernden Wirkung von Testsubstanzen.

5 Erwachsene Ratten, die in Gruppen gehalten werden, werden 30 Minuten vor Testbeginn einzeln in Testkäfige gesetzt. Vier Minuten vor Testbeginn wird das Testtier in eine Beobachtungsbox gebracht. Nach dieser Adaptationszeit wird ein juveniles Tier zu dem Testtier gesetzt und 2 Minuten lang die totale Zeit gemessen, die das adulte Tier das Junge investigiert (Trial 1). Gemessen werden alle deutlich auf das Jungtier gerichteten Verhaltensweisen, d.h. ano-genitale Inspektion, Verfolgen sowie Felpflege, bei denen das Alttier einen Abstand von höchstens 1 cm zu dem Jungtier hat. Danach wird das Juvenile herausgenommen und das Adulte in seinem Testkäfig belassen (bei 24 Stunden Retention wird das Tier in seinen Heimkäfig zurückgesetzt). Vor oder nach dem ersten Test wird das Versuchstier mit Substanz behandelt. Je nach Zeitpunkt der Substanzgabe wird das Erlernen oder das Speichern der Information über das Jungtier durch die Substanz beeinflusst. Nach einem festgelegten Zeitraum (Retention) wird der Test wiederholt (Trial 2). Je größer die Differenz zwischen den in Trial 1 und 2 ermittelten Investigationszeiten, desto besser hat sich das adulte Tier an das Jungtier erinnert

10

15

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) eignen sich zur Verwendung als Arzneimittel für Menschen und Tiere.

25 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Verbindungen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

- 17 -

Die Verbindungen der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamt-  
mischung vorhanden sein.

5 Neben den Verbindungen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zuberei-  
tungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise  
nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs-  
10 oder Trägerstoffen.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen  
überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emul-  
sionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer,  
15 pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die thera-  
peutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis  
90 Gew.-% der Gesamtmasse vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend  
sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirk-  
stoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung  
von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung  
von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfs-  
lösungsmittel verwendet werden können.

25 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder  
parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation  
über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays erfolgen, oder topisch  
über die Haut.

30

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

5      Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten 10 Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

|      |  |
|------|--|
| DMF  | <i>N,N</i> -Dimethylformamid   |
| DMSO | Dimethylsulfoxid   |
| HOBt | 1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H <sub>2</sub> O   |
| NMR  | Kernresonanzspektroskopie  |
| RT   | Raumtemperatur   |
| TBTU | <i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat |
| THF  | Tetrahydrofuran  |

LC-MS Methode:

5

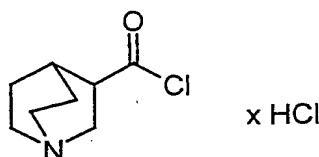
|                 |   |      |                  |      |
|-----------------|---|------|------------------|------|
| Gerätetyp MS:   | Micromass Platform LCZ                  |      |                  |      |
|                 | Ionisierung: ESI positiv                |      |                  |      |
| Gerätetyp HPLC: | HP 1100                                 |      |                  |      |
|                 | UV-Detektor DAD: 208-400 nm             |      |                  |      |
|                 | Ofentemp.: 40°C                         |      |                  |      |
| Säule:          | Symmetry C 18<br>50 mm x 2.1 mm; 3.5 µm |      |                  |      |
| Gradient:       | Zeit (min)                              | A: % | B: %             |      |
|                 |   |      | Fluß<br>(ml/min) |      |
|                 | 0.00                                    | 10.0 | 90.0             | 0.50 |
|                 | 4.00                                    | 90.0 | 10.0             | 0.50 |
|                 | 6.00                                    | 90.0 | 10.0             | 0.50 |
|                 | 6.10                                    | 10.0 | 90.0             | 1.00 |
|                 | 7.50                                    | 10.0 | 90.0             | 0.50 |
| A:              | Acetonitril + 0.1% Ameisensäure         |      |                  |      |
| B:              | Wasser + 0.1% Ameisensäure              |      |                  |      |

- 20 -

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1 A

3-Chinuklidincarbonsäurechlorid Hydrochlorid

5



3-Chinuklidincarbonsäure Hydrochlorid wurde gemäß Orlek et al. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2726 hergestellt.

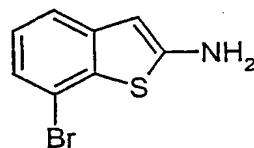
10

500 mg (2,61 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäure werden zusammen mit 1,9 ml (26,09 mmol) Thionylchlorid 2 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter reduziertem Druck vom überschüssigen Thionylchlorid befreit. Es wird zweimal mit je 20 ml Toluol versetzt und jeweils bis zur Trockene eingeengt. Das so erhaltene Produkt wird direkt ohne weitere Reinigung umgesetzt.

15

Beispiel 2 A

7-Brom-1-benzothiophen-2-amin



156 mg (0,61 mmol) 7-Brom-1-benzothiophen-2-carbonsäure werden zusammen mit 156,8 mg (1.21 mmol) N,N-Diisopropylethylamin in 4,0 ml DMF vorgelegt. Bei 0°C werden 183,7 mg (0.67 mmol) Diphenylphosphorazidat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 8°C stehengelassen und dann in Eiswasser eingerührt. Es wird mit Essigsäure neutralisiert und der entstandene Niederschlag abgesaugt und

- 21 -

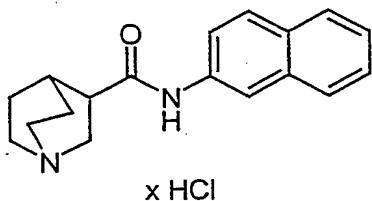
vorsichtig bei 40°C getrocknet. Anschließend wird der Feststoff in Xylol suspendiert und 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das Solvens wird unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand in Wasser gegeben und 3 h lang erhitzt. Die wässrige Phase wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, anschließend wird das Lösungsmittel unter reduziertem Druck entfernt. Es werden 128 mg der Titelverbindung in einer Reinheit isoliert, die für weitere Umsetzungen geeignet ist. Das Amin wird ohne weitere Aufreinigung weiter umgesetzt.

LC-MS:  $R_t = 5.25$  min., MS (ESIpos):  $m/z = 229$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

N-(2-Naphthyl)chinuklidin-3-carboxamid-Hydrochlorid

5



Zu einer Lösung von 540 mg (2.57 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäurechlorid-Hydrochlorid und Pyridin (620 mg, 4,8 mmol) in 3 ml Dimethylformamid werden bei 10 0°C 740 mg (5,14 mmol) 2-Naphthylamin gegeben. Das Gemisch wird über Nacht bei RT gerührt. Zur Aufarbeitung wird eingeengt und in Dichlormethan aufgenommen. Das Rohprodukt wird über Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Dichlormethan / Methanol 10:1, 5:1). Das erhaltene Produkt kristallisiert aus Dichlormethan aus, wird abgesaugt und getrocknet.

15 Ausbeute: 26 % d.Th. des Hydrochlorids

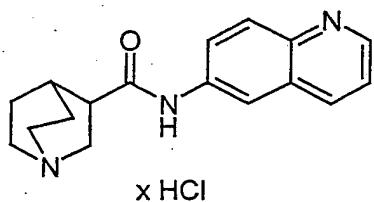
<sup>1</sup>H-NMR (200,1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,60 (br. s, 1H), 10,10 (br. s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95-7,75 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,45-1,10 (m, 7H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H)

MS (ESIpos): *m/z* = 281 (M+H)<sup>+</sup> (freie Base)

20 LC-MS: R<sub>t</sub> = 2,65 min., MS (ESIpos): *m/z* = 281 (M+H)<sup>+</sup> (freie Base).

Beispiel 2

N-(6-Chinoliny)chinuklidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

172 mg (1,19 mmol) 6-Aminochinolin werden unter Argon in 3 ml DMF zusammen mit 461 mg (3,57 mmol) N,N-Diisopropylethylamin bei 0°C vorgelegt. 250 mg (2,57 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäurechlorid-Hydrochlorid werden in wenig trockenem DMF gelöst und bei 0°C in das Reaktionsgemisch getropft. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird eingeeengt und in Dichlormethan aufgenommen. Das Rohprodukt wird über Kieselgel 60 chromato-graphiert (Laufmittel: Dichlormethan / Ethylacetat 10:1, dann Dichlormethan / Methanol 10:1, 3:1). Die Produkt-Faktionen werden vereinigt und mittels präparativer HPLC (RP18-Säule; Laufmittel: Acetonitril / Wasser, Gradient 1:99 → 30:70) feingereinigt.

10 Ausbeute: 28 mg (7 % d.Th.) des Hydrochlorids

15

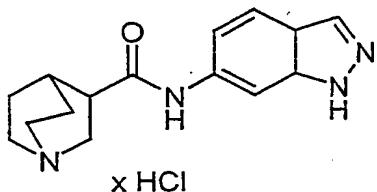
<sup>1</sup>H-NMR (200,1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 11,00 (br. s, 1H), 10,19 (br. s, 1H), 9,06-9,04 (m, 1H), 8,88-8,85 (m, 1H), 8,70-8,68 (m, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,89-7,83 (m, 1H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,40-3,10 (m, 7H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H)

20 MS (ESIpos): *m/z* = 282 (M+H)<sup>+</sup> (freie Base)

LC-MS: R<sub>t</sub> = 0.30 min., MS (ESIpos): *m/z* = 282 (M+H)<sup>+</sup> (freie Base).

Beispiel 3

N-(3a,7a-Dihydro-1H-indazol-6-yl)chinuklidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



5

Analog der in Beispiel 2 beschriebenen Vorschrift werden 250 mg (2,57 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäurechlorid, 461 mg (3,57 mmol) N,N-Diisopropylethylamin, katalytische Mengen DMAP (ca. 1 mg) und 158 mg (1,19 mmol) 4-Aminoindazol umgesetzt.

10 Ausbeute: 55 mg (15 % d.Th.) des Hydrochlorids

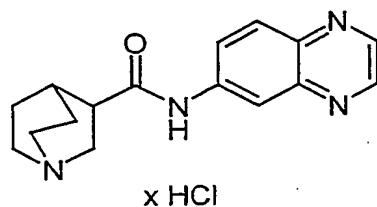
<sup>1</sup>H-NMR (200,1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,55 (br. s, 1H), 10,05 (br. s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,40-3,15 (m, 7H), 2,00-1,85 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H).

MS (ESIpos): *m/z* = 271 (M+H)<sup>+</sup> (freie Base).

15

Beispiel 4

N-(6-Chinoxalinyl)chinuklidin-3-carboxamid-Hydrochlorid



20

Analog der in Beispiel 2 beschriebenen Vorschrift werden 250 mg (2,57 mmol) 3-Chinuklidincarbonsäurechlorid, 461 mg (3,57 mmol) N,N-Diisopropylethylamin, katalytische Mengen DMAP (ca. 1 mg) und 173 mg (1,19 mmol) 6-Chinoxalinylamin umgesetzt.

- 25 -

Ausbeute: 58 mg (15 % d.Th.) des Hydrochlorids

<sup>1</sup>H-NMR (200,1 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ = 10,90 (s, 1H), 9,99 (br. s, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,84-8,83 (m, 2H), 8,10-7,94 (m, 2H), 3,60-3,50 (m, 1H), 3,30-3,05 (m, 7H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 2H)

5 MS (ESIpos): *m/z* = 283 (M+H)<sup>+</sup> (freie Base).

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

10  $R^1$  für einen 1-Aza-bicyclo[m.n.p]alkyl-Rest mit 7 bis 11 Ringatomen steht,

worin m und n unabhängig voneinander 2 oder 3 bedeuten,

15 worin p 1, 2 oder 3 bedeutet,

und wobei der Bicycloalkylrest gegebenenfalls durch  $(C_1-C_6)$ -Alkyl substituiert ist,

20  $R^2$  für 8- bis 10-gliedriges Heteroaryl, Naphthyl oder Azulenyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Formyl, Carbamoyl, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro,  $(C_1-C_6)$ -Alkyl,  $(C_1-C_6)$ -Alkoxy,  $(C_1-C_6)$ -Alkylthio substituiert sind,

25 und

$R^3$  für Wasserstoff oder  $(C_1-C_6)$ -Alkyl steht,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

5 R<sup>1</sup> für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei

10 R<sup>1</sup> für 1-Aza-bicyclo[2.2.2]oct-3-yl steht,

15 R<sup>2</sup> für Benzotriazolyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Benzopyrazinyl oder Naphthyl steht, wobei die Ringe gegebenenfalls durch 1 bis 3 Reste ausgewählt aus der Gruppe Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylthio substituiert sind,

und

20 R<sup>3</sup> für Wasserstoff steht.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

25 R<sup>1</sup>-CO-X (II)

in welcher

30 R<sup>1</sup> die oben genannte Bedeutung hat, und

X für Hydroxy oder eine geeignete Abgangsgruppe steht,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

5

$\text{HNR}^2\text{R}^3$  (III)

in welcher

$\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  die oben genannte Bedeutung haben, und

10

in einem inerten Lösungsmittel gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umsetzt.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder

15

Prophylaxe von Krankheiten.

6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der

Ansprüche 1 bis 3 in Zusammenmischung mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.

20

7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Verbesserung der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

25

8. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

- 29 -

9. Arzneimittel nach Anspruch 6 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Störungen der Wahrnehmung, Konzentrationsleistung, Lernleistung und/oder Gedächtnisleistung.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 02/13835A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07D453/02 A61K31/435 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| X        | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>BINIECKI, STANISLAW ET AL: "Synthesis of<br/>quinaldinylamides and lepidinylamides of<br/>quinuclidine-2-carboxylic acid"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 88:37590<br/>XP002234092<br/>abstract<br/>-&amp; ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA ( 1977 ),<br/>34(2), 125-31 ,<br/>XP008014839<br/>Seiten 127-128, Tabelle I: Einträge 1-7</p> <p>-----</p> <p style="text-align: center;">-/-</p> | 1-4                   |

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

|  |  |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search  | Date of mailing of the international search report |
| 14 March 2003  | 01/04/2003   |
| Name and mailing address of the ISA<br>European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Fitz, W                  |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/13835

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category *   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| A  | WO 01 60821 A (ASTRAZENECA AB ;PHILLIPS EIFION (US); SCHMIESING RICHARD (US))<br>23 August 2001 (2001-08-23)<br>cited in the application<br>Seite 31, Zeile 24 – Seite 32, Zeile 9;<br>Anspruch 1 | 1,4-9                 |
| A  | EP 0 190 920 A (ROBINS CO INC A H)<br>13 August 1986 (1986-08-13)<br>Zusammenfassung; Anspruch 1; Beispiele 10,<br>22, 30,31,35   | 1,4-9                 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/13835

| Patent document cited in search report |   | Publication date |  | Patent family member(s) |  | Publication date |
|--|---|------------------|--|-------------------------|--|------------------|
| WO 0160821                             | A | 23-08-2001       |  | AU 3259401 A            |  | 27-08-2001       |
|  |   |                  |  | EP 1259508 A1           |  | 27-11-2002       |
|  |   |                  |  | NO 20023917 A           |  | 16-09-2002       |
|  |   |                  |  | WO 0160821 A1           |  | 23-08-2001       |
|  |   |                  |  | US 2003008867 A1        |  | 09-01-2003       |
| EP 0190920                             | A | 13-08-1986       |  | US 4605652 A            |  | 12-08-1986       |
|  |   |                  |  | AT 88891 T              |  | 15-05-1993       |
|  |   |                  |  | AU 589155 B2            |  | 05-10-1989       |
|  |   |                  |  | AU 5267286 A            |  | 07-08-1986       |
|  |   |                  |  | CA 1273297 A1           |  | 28-08-1990       |
|  |   |                  |  | DE 3688377 D1           |  | 09-06-1993       |
|  |   |                  |  | DE 3688377 T2           |  | 21-10-1993       |
|  |   |                  |  | EP 0190920 A2           |  | 13-08-1986       |
|  |   |                  |  | JP 1932546 C            |  | 26-05-1995       |
|  |   |                  |  | JP 6062414 B            |  | 17-08-1994       |
|  |   |                  |  | JP 61183223 A           |  | 15-08-1986       |
|  |   |                  |  | PH 22646 A              |  | 28-10-1988       |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13835

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07D453/02 A61K31/435 A61P25/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBiete

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | <p>DATABASE CA 'Online!<br/>CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,<br/>OHIO, US;<br/>BINIECKI, STANISLAW ET AL: "Synthesis of<br/>quinaldiniumlamides and lepidiniumlamides of<br/>quinuclidine-2-carboxylic acid"<br/>retrieved from STN<br/>Database accession no. 88:37590<br/>XP002234092</p> <p>Zusammenfassung<br/>-&amp; ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA ( 1977 ),<br/>34(2), 125-31,<br/>XP008014839</p> <p>Seiten 127-128, Tabelle I: Einträge 1-7</p> <p>---</p> <p>-/-</p> | 1-4                |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolliert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14. März 2003

01/04/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fitz, W

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

|   |
|---|
| Internationales Aktenzeichen<br>PCT/EP 02/13835 |
|---|

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie° | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| A          | WO 01 60821 A (ASTRAZENECA AB ;PHILLIPS EIFION (US); SCHMIESING RICHARD (US))<br>23. August 2001 (2001-08-23)<br>in der Anmeldung erwähnt<br>Seite 31, Zeile 24 - Seite 32, Zeile 9;<br>Anspruch 1<br>--- | 1,4-9              |
| A          | EP 0 190 920 A (ROBINS CO INC A H)<br>13. August 1986 (1986-08-13)<br>Zusammenfassung; Anspruch 1; Beispiele 10,<br>22, 30,31,35<br>---   | 1,4-9              |

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/13835

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung |                                  | Mitglied(er) der Patentfamilie   |  | Datum der Veröffentlichung  |
|---|----------------------------|----------------------------------|--|--|---|
| WO 0160821                                      | A 23-08-2001               | AU EP NO WO US                   | 3259401 A 1259508 A1 20023917 A 0160821 A1 2003008867 A1   | A 1259508 A1 20023917 A 0160821 A1 2003008867 A1 | 27-08-2001 27-11-2002 16-09-2002 23-08-2001 09-01-2003  |
| EP 0190920                                      | A 13-08-1986               | US AT AU CA DE DE EP JP JP JP PH | 4605652 A 88891 T 589155 B2 5267286 A 1273297 A1 3688377 D1 3688377 T2 0190920 A2 1932546 C 6062414 B 61183223 A 22646 A | A 1259508 A1 20023917 A 0160821 A1 2003008867 A1 | 12-08-1986 15-05-1993 05-10-1989 07-08-1986 28-08-1990 09-06-1993 21-10-1993 13-08-1986 26-05-1995 17-08-1994 15-08-1986 28-10-1988 |